



TITLE:

# 最近のウイルス学進歩の腫瘍ウイルス説に及ぼす影響

AUTHOR(S):

東, 昇

---

CITATION:

東, 昇. 最近のウイルス学進歩の腫瘍ウイルス説に及ぼす影響. 日本外科宝函 1955, 24(6): 553-566

ISSUE DATE:

1955-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206223>

RIGHT:

# 日本外科寶函 第24卷 第6号

## ARCHIV FÜR JAPANISCHE CHIRURGIE

XXIV. BAND, 6. HEFT, 1. NOV. 1955

### 綜 説

#### 最近のウイルス学進歩の腫瘍ウイルス説に及ぼす影響

京都大学医学部微生物学教室 (主任 木村廉 教授)

助 教 授 東 昇

〔原稿受付：昭和30年10月1日〕

## THE INFLUENCE OF THE RECENT ADVANCES IN VIROLOGY ON THE VIRUS THEORY OF NEOPLASMS.

by

NOBORU HIGASHI

(Microbiological Institute, Faculty of Medicine, Kyoto University.)

Morphological, biophysical and biochemical studies on the extracellular "resting forms" of many viruses including animal virus, bacterial virus and plant virus have made advances by long strides, driven partly by the thought that morphological, physical and chemical characterization of the resting forms might give clues to the inquiry into the nature of viruses.

Modern virology has shifted emphasis to other and more elusive phases in the ecology of viruses. It has led to fundamental revelations concerning the unique host-virus relationship. The principal conclusion drawn from data studied by many workers along this line is that the extracellular resting form, pathogenicity, and even ability to multiply may be irrelevant and fortuitous from the point of view of the essential nature of viruses. The mechanisms by which a extraneous, resting form is integrated into the host cell and transformed into a kinetic, active "vegetative" form which goes through "developmental stages" to a complete virulent viral particle or into an inactive symbiotic "provirus" which becomes closer and closer until ultimately no jolt is capable of disrupting it, are prone to afford the key to the characterization of viruses.

The problem of “virulent” and “symbiotic” viral variants is relevant to a discussion of developmental stages of viruses.

Does the “masking” of viruses in virus tumors result from arrested viral development? In several instances, recovery of “noninfectious” virus from infected tissues has been interpreted as being attributable to incomplete development.

It was pointed out that comparing the several important findings on the rabbit papilloma virus and on the neoplasms it produces in its various hosts with the findings on the bacterial virus in various host situations including “host-controlled variation” is interesting.

Here, it is interesting to compare Prof. Aoyagi's detection on the “impedin-action” of the sarcoma which developed from the late Honorary Prof. Torikata's discovery on the “impedin phenomena” in the bacterial cells with the trend of virus research in recent years which was discussed in the present paper.

## 目 次

- I 古典的ウイルス学の性格と現代ウイルス学の性格
- II 古典的ウイルス学から現代ウイルス学への推移
- III ウイルスの二様の生活史——感染系と溶原系
- IV 感染系における細菌性ウイルスの運命
- V 感染系における動物ウイルスの運命
- VI 溶原系におけるプロウイルスの運命

- VII 腫瘍とウイルス (1)  
腫瘍の原因がウイルスであることの確定されている場合
- VIII 腫瘍とウイルス (2)  
腫瘍の原因がウイルスであることの不確定な場合
- IX 腫瘍とウイルス (3)  
イムベヂン現象

### 〔I〕 古典的ウイルス学の性格と現代ウイルス学の性格

過去のウイルス学が問題にしたウイルスは、ウイルスの宿主細胞外へ抽出されたウイルスであつた。ウイルスを細胞外に抽出することなく、たとえ細胞内に認めた時でもそのウイルスは既に細胞外抽出ウイルスと同一視し得る状態にあるウイルスであつた。動物ウイルス、細菌性ウイルス、植物ウイルスを通じて多くのウイルスについて、細胞外形体 (resting form) に関する形態学、物理学、及び化学はすばらしく進歩した。その美事な進歩は、ウイルスの細胞外形体を物理的に、化学的に、形態学的に特徴づけて、ウイルスの本質を解く手がかり、ウイルス病征服への糸口を見出そうとする思想にかられて進歩したものとみることができる。このような思想は、実際の見地から、ウイル

スの細胞外形体を、寄生体として作用して、病気をひきおこしうの具体的有形の相とみるところにその端を発している。

最近のウイルス学は、ウイルスの生態について、他のものと捉えどころのないウイルスの相へ焦点を向けて、更に一段と深くつつこんでウイルスの本質へ迫ろうとしている。

ウイルスと宿主細胞との間のユニークな相関性——細胞遺伝学、遺伝的共生まで包含される——についてみちびきだされてきた基本的な新事実はいくつかない。それは、進歩したウイルスの本質論の見地からすると、ウイルスの細胞外形体、病原性否増殖能でさえも外的であり偶然的であるとさえ見なさんとする勢をもっている。静的な休止状態にあるウイルスの細胞外形体は、宿主にそうぐうするとき、その細胞の中へ統合されてゆき、やがてダイナミックな生き生きとした増殖

相へ変化してゆくか、または感染力のない共生的なプロウイルスへ変質してゆく。このように変化または変質してゆく機序はウイルスを確実に生物学的存在として特徴づける。先づウイルスの形態学、物理学、化学について極めて簡単に述べてから本論に入る。

## 〔Ⅱ〕 古典的ウイルス学から現代ウイルス学への推移

### ウイルスの形態学<sup>45)~53)</sup>

大きな進歩は電子顕微鏡の発達及びそれに附随した物理的技術の進歩と平行してなしとげられてきたが、それによつて吾々は今日すべてのウイルスの大きさと形と構造——表面構造と内部構造と電子線に対する密度——とを知ることができた。又電顕的に<sup>104)</sup>ウイルスの定量をなしうるに至つた(Williams, 1949)。最近になつて電子顕微鏡用細胞化学が発達せんとしつつあることは注目すべきである。

### ウイルスの物理学

之に寄与した物理学的方法は古典的物理学のそれではなく寧ろ現代物理学の方法である。主なテクニックとして三つをあげる。核物理学や原子力研究に用いられているような衝撃とその結果の観察(チウロン衝撃, プロトン衝撃,  $\alpha$ 粒子衝撃), スペクトロスコープにおけるような放射線の吸収(と放出), 及び放射線の散乱と廻折の三つである。<sup>105)</sup>第一の核物理学の方法は之によつてもたらされるウイルスの変化は変種でなくて、感染力の消失, 血清学的親和力の消失, 干渉能力(ウイルス間の干渉)の消失であることを教えた。第二の放射線の吸収を利用する方法は紫外線の寄与が最も大きい。之については更に後で述べるであろう。第三のテクニック, 放射線の散乱と廻折現象利用による収獲はウイルスの大きさ, 形, 稀に内部構造に関する知見であつた。更に之等に加うるに遠心の場におけるウイルスの沈降研究及び拡散研究等がなされた。

### ウイルスの化学

各論的なことを述べる意図はない。総括的に云つて、<sup>73)</sup>ウイルスはすくなくとも核酸と蛋白質とよりなつている。核酸と蛋白質とは形態学的構造に相応して別々に含有されているウイルスもあり, 特殊な割合に組合つて“核蛋白”となつているウイルスもある。のみならず, ウイルスの核酸の蛋白質はウイルス以外の他のものの核酸, 蛋白質と同じ型の構成成分(ヌクレオチド, アミノ酸)等を含んでいる。ウイルスの化

学が教える之等の事実は, ウイルスは生物進化(ウイルスにおいては退行性進化説が有力である)なる独特の線に沿うものであり, 無生物からの新しい合成産物, 新しい生命形体ではないことを確認させる。

私はさきにウイルスはすくなくとも核酸と蛋白質よりなると述べた。“すくなくとも”と特に断つた所以は, ウイルスの純度の基準は決して明確なものではないからである。純度の基準は研究者が分析化学者であるか, 物理化学者であるか将又生物学者であるかによつて, 言いかえると研究者が何に関心をよせているかによつてずれているからである。当代一流のウイルス学者といわれる碩学メルボルンの Burnet 卿は「いかなる意味においても純粋なウイルスを手にすることはむづかしい。それは化学者の夢である」と云つている。

今ウイルス感染組織または感染細胞の浸出液をつくつて, 一方又ウイルスを病因とするかもしれない病竈浸出液をつくつて実験可能の範囲において最善をつくして, 従来の「ウイルス精製」のような一定の大きさの範囲の粒子だけを集めるのでなく, 感染材料中に含まれるあらゆる粒子乃至特異的成分を分離しえたとして, その浮遊液について次のような問題を出してみる。

- 1) その液の中に存在するある粒子は特異的のものであるか。
- 2) もし特異的粒子であるなら, その形態, 抗原性, 化学的性質, 物理性, 等是如何?
- 3) その粒子は感染と如何なる関係をもっているか。
- 4) 感染力をもつた粒子はひとつの形——形態的にまた物理的, 化学的に一のみをとっているか。
- 5) 感染性粒子そのものとは化学的に形態学的に生物学的に又血清学的に完全には一致しないが, その液の中に更に感染性粒子と種類の粒子は存在しないか。
- 6) 粒子的存在ではないが, 感染粒子の前駆体とみるべき成分は存在しないか。
- 7) 感染粒子の退行進化形とみるべき抗原性成分は認められないか。この問ひはウイルス性腫瘍組織乃至非ウイルス性腫瘍組織において問題となる。

之等の問題のうち第4~第7の問題に答へんとして、いる所に今日のウイルス学のひとつの焦点がおかれている。本稿の目的もまたここにある。

### 〔Ⅲ〕 ウイルスの二様の生活史—感染系と溶原系

今述べた之等の問題を解こうとしている今日のウイルス学への理解を助けるいくつかの現象を予め述べておきたい。

ウイルスの生活史が明確にされたのは比較的に新しい<sup>106)</sup>(T. F. Anderson, 1946)。こゝに生活史が明らかにされたウイルスとは細胞の外におかれたウイルスとそのウイルスに感染性を有する宿主細胞とよなる感染系におけるウイルスを意味する。感染系を適当な条件におくとウイルスは経時的に三つの段階を経験する。即ち(1)ウイルスと宿主細胞との結合、ついでウイルスの細胞内侵入、(2)宿主細胞におけるウイルスの増殖ついで増殖したウイルスの成熟過程、(3)新しく合成され成熟を完了したウイルスの細胞外放出、等が之である。こゝに三段階という表現は感染系におけるウイルスが辿る運命を理解しやすくするために用いたにすぎず、その言葉が意味するようにクリア・カットなのではない。このような感染系において、宿主細胞内に新合成ウイルスが出現するための最初のきつかけは感染ウイルスそのものの運命であり、ウイルスの合成、増殖ついで成熟は第1段階と第3段階との間を通じて進行する。

このような感染系の外に今日いまひとつのウイルスの在り方が注目をひいている。即ち感染系におけるように細胞の外にあるウイルスの侵襲、このようなことに予め見舞われない細胞内に感染力をもつたウイルスが出現してくる、あるいは出現するように思われる系である。このような特殊の系における新ウイルス出現のきつかけをになうものは、細胞の遺伝学的装置の一部となつているかまたはそれと強く関連している(その何れであるか今日まだ不明である)ウイルス前駆体即ちプロウイルスである。プロウイルスなる概念は溶原性細菌である巨大菌(Bacillus megatherium)の溶菌誘発に成功した仏パスツール研究所の Lwoff 等<sup>74, 75)</sup>(1950)の破天荒の研究にその端を発し、今日それは異常の注目を浴びている。溶原性細菌に適当な条件を与えた場合、プロウイルスがその細胞内において感染力をもつたウイルスへと成熟してくる超形態学は後に述べるように感染系におけるウイルスのそれと酷似していることを筆者は証明した<sup>58)</sup>(1955)。新生ウイルスの出現に対してプロウイルスの概念を必須とするこのような系を、上述の感染系に対応して、筆者は溶原系と呼

ぶ。プロウイルス並びに溶原菌に関する知識はフランス学派の開拓に負う所が少くない。<sup>76, 77)</sup>

### 〔Ⅳ〕 感染系における細菌性ウイルスの運命

細菌性ウイルスは宿主細胞への結合、侵入の際さらに小さいウイルスの単位に解体される。このような現象は、まづ間接的に Delbrück (1946)<sup>107)</sup>によつて最初に発見された。彼によると、二つの異なる、しかし遺伝学的に近縁の細菌性ウイルス混合感染の結果、ウイルスの性質に組み換えがおこつて、いわゆる雑種を生ずる。このことは感染ウイルス粒子に深刻なある変化がおこることを物語る。

感染ウイルス粒子自体が感染後そのまゝでは細胞内に存在し得ないことは、紫外線照射不活化ウイルスの蘇生現象によつても実証される。また、感染細胞早期破壊法によつても感染侵入ウイルス粒子を見出し得ない。活性ウイルス粒子を見出し得ないのみならず補体結合抗原もまたしばらくは消失する。これらの事実は、感染ウイルス粒子の解体が大規模に行われていることを示唆する。

細菌性ウイルス粒子そのまゝの完全性は感染の時に破壊されるというこのような間接的証明とは別に、感染ウイルス粒子の運命を化学的に同位元素を用いて直接的に研究した成績<sup>67)</sup>(Kozloff, 1952)によると、感染ウイルス粒子の窒素の25%はウイルスと宿主との結合の時に消失し、感染ウイルス粒子の窒素の、わずかに18%が新ウイルスに含まれるにすぎず、感染ウイルス粒子の残余の窒素は可溶性非沈澱物および細菌の屑の中に見出される。これらの事実は、ウイルス粒子は強く破壊されることを示す。

以上述べたことによつて、感染ウイルス粒子は宿主細胞へ侵入した直後から一定時間細胞内にその存在を証明できない。ウイルスは所謂“消失”する。この時期をウイルスの発育における“陰性期”と呼んでいる。この陰性期の存在を更に別の方法<sup>40)</sup>で実に美事に証明したのは Hershey & Chase (1952)である。彼等が実験に供した T2 ウイルスは、電子顕微鏡的に、化学的に、蛋白質よりなる外膜と DNA よりなる内部実質とよりなることが明らかにされていて、尾部を有する所謂精虫形のウイルスであるが、この両者はウイルスがその尾端を以て宿主細胞と結合するとき、物理的に分離されることを明瞭に実証した。DNA は尾を通して

菌体内に注入され、蛋白膜は細胞外にとり残される。こゝに実験的に Waring ブレンドで蛋白膜を除去すると DNA のウイルス増殖刺激能は失われてしまう。DNA は生物学的に細菌性ウイルスと同定できない、また細菌からとりだすこともできない。感染菌——もつと正確には“ウイルス・宿主複合体”と表現するが——の体内において T2 ウイルス DNA は細胞内構造におりこまれてしまう。ウイルスの蛋白膜は遺伝的物質と無関係であるがその抗原性を保有している。ウイルス DNA はウイルスの遺伝的物質と密接な関係を有し、之が細胞内に摂取されるとその時から細胞内において一連の新ウイルス合成の仕事が始まる。

#### 細胞内新ウイルスの追跡

T2 ウイルス感染菌の紫外線感度の変化から定性的に解析 (Luria and Latarjet 1947)<sup>71)</sup> されたところによると、21分の潜伏期——感染の時から最初の新ウイルスの放出に至るまでの最短時間をもつて示す——を有するこのウイルスにおいて始めの7分まではその紫外線感度は感染に用いた T2 ウイルスのそれと同一である。このことはウイルスの遺伝的物質は定性的には不変であることを示唆する。7分後の潜伏期の前半になると感染中心——感染細菌を意味する——の紫外線感度は迅速にそして連続的に減少する。しかるに潜伏期の後半に入ると逆に感染中心の紫外線感度を増しはじめる。このことは、前半においてはウイルス合成に必要な物質の蓄積を意味する。DNA合成の初期(Cohen, 1949)に一致する。後半においては、たいていの感染中心においてウイルス増殖型ウイルスと呼ぶ一は増殖し、ついで成熟プロセスが進行し多数のウイルス粒子が出現してくるために細胞内ウイルス粒子の紫外線感度が再び漸次鋭敏になつてくるためである。この様な所見は、感染中心に対するX線照射実験 (Latarjet, 1948) によつても支持される。のみならずX線照射法は、さらにウイルスの細胞内運命を詳かにする。実験の示すところによると、ウイルス増殖は潜伏期前半の終り頃よりはじまり、その後、数分間すなわち感染13分後の頃まで増殖をつづけ、13分の頃において増殖の極値に達し、増殖そのものは13分後には停止する。そして、そのX線感度は自由ウイルス粒子の約1/2であるから、増殖中の粒子の大きさは自由ウイルス粒子よりおそらく小さいとみてよい。13分以降リシス——感染細胞の破壊のこと、破壊と同時に新ウイルス粒子は放出される——に至るまでの約7, 8分はウイルス粒子

の成熟期である。Latarjet はこの成熟期においておそらく粒子はその大きさを増すであろうと推定したが、その後の Fisher a. Luria (1953) 等の研究および筆者の研究 (1953)<sup>51)</sup> によつて、彼の推定に狂いないことが実証された。

之等の間接的方法につづいて、細胞内ウイルスを直接的に観察せんとする実験が相次いでなされた。いづれも感染後経時的に感染細胞の自然リシス前に細胞内ウイルスをしらべるという点においては一致している。その方法に2つある。一つはプロフラビン。KC N等の化学物質を用いて、あるいは超音波、高圧等の物理的方法によつて、あるいは Lysis From Without なる生物現象の利用によつて感染中心を人工的に早期に破壊して細胞内に存在していたものを生物学的に、<sup>19)</sup> 物理的にしらべる方法である。(Daermann, 1951,<sup>1)</sup> 1952;<sup>30)</sup> Anderson & Doermann, 1952; Kay, 1952; Joklik, 1952;<sup>63)</sup> Levinthal & Fisher, 1952)<sup>68)</sup> いまひとつは感染細菌を破壊せずに之を固定して、厚さ0.1~0.05  $\mu$  の細菌の切片をつくつて細胞内を電顕的にしらべる筆者の方法である。(1952, 1953) 之等のいづれの方法もすべて一致した実験成績を与える。それによると感染力をもつウイルスは潜伏期の後半に入つて現れ始め、その数は自然リシスに至るまで漸次増加する。そして感染力をもつたウイルスの出現に先きんじて感染力をもたない膜様の粒子が目玉された (Levinthal, 1952)<sup>69)</sup>。電子顕微鏡下にはお菓子の“ドーナツ”のように見える。

ドーナツ粒子は感染10分後に現われはじめ、その後経時的に増加して一個の感染細胞に80コ内外をかぞえるまでふえてくる。ドーナツ粒子は種々の角度から検討され、ウイルスの成熟過程中的の存在であることは全く疑う余地がないまでにしらべられているが、さらに他の性状を若干つけ加える。化学的には成熟 T2 ウイルスの蛋白の大部分を含み、DNA は含んでも極く微量であり、電子顕微鏡的にも核酸を含まない物質のコントラストを与え、T2 のゴーストに酷似する。しかし、T2 の膜そのものではなさそうである。T2 の膜は中和抗体結合抗原を有し、且つ宿主細胞結合性更に細胞を殺す性質を有するに反し、ドーナツは、これらの能力を欠くからである。ただし、補体は或る程度結合する。すなわち、1個のドーナツ粒子が結合する補体量は1個の成熟粒子のその1/2である。

このようなドーナツ粒子を、発育段階にあるウイル



スの“中間型”あるいは“不完全ウイルス粒子”又は“未熟ウイルス粒子”の名で呼び、成熟を完了したウイルスは之を“完全ウイルス粒子”、自由ウイルス粒子あるいは、眠れるウイルス、等と呼称している。

ドーナツ粒子の次の成熟段階にある粒子は、宿主細胞結合性を獲得し、そしておそらくは尾部をもっている。しかし核酸を相当度に含まず、感染力をもっていない。ドーナツ粒子と成熟を完了した感染力ある完全ウイルス粒子との間に位置する移行中間型粒子である。この移行中間型をへて最後に核酸の全量を含み、尾を具備し且つ感染力をもった成熟しきつた完全ウイルスとなる。すなわち、感染ウイルスの辿る運命は次の如くである。感染ウイルス→増殖型ウイルス→ドーナツ粒子→移行中間型→完全ウイルス粒子。

ドーナツ粒子に至るまでの成熟を遂げていないものとして、50mμのフィルターを通る抗原——血清の細菌性ウイルス中和能をブロックするが、補体を結合しない抗原——がT2感染菌、T6感染菌に見出されている(De Mars *et al.* 1953)<sup>18)</sup>。筆者はT2感染菌の切片に5~10mμの粒子が無数に存在することを認めた(1955)<sup>58)</sup>。之の粒子がDe Mars等のものと同一粒子か否かは今後に俟たねばならないが、筆者はウイルスの増殖乃至成熟と関係ある粒子と推定している。

### 〔V〕 感染系における動物ウイルスの運命

動物ウイルスは感染系においてどのような運命を辿るか。之についてよく研究されているのはインフルエンザウイルスである。ウイルスは宿主細胞(卵卵漿尿膜)内へ侵入するときその完全性を失ってしまう(Hoyle, 1948, 1950, 1952;<sup>41)</sup> Henle, 1949;<sup>42)</sup> Henle & Henle, 1949;<sup>43)</sup> Isacacs and Edney, 1950;<sup>39)</sup> Liu & Henle, 1951)<sup>70)</sup>。この事実は今日確認されているがそのメカニズムは分っていない。感染ウイルス粒子はいくつかのサブ・ユニットに破壊されると仮定されている(Hoyle 1950; Burnett, 1950)<sup>17)</sup>が、要するにそれは仮定の域を脱していない。既述の細菌性ウイルスT2におけるように、インフルエンザウイルスも感染の時に遺伝的物質と非遺伝的物質とに分離するや否や詳かでない。

ウイルス感染早期に、感染細胞内においてウイルスが実際に“消失”する現象は他の多くのウイルスについても全く疑う余地はない。鶏ベストウイルス(Schäfer & Munk, 1952)<sup>93)</sup> 髄膜肺炎ウイルス(Girardi,

<sup>32)</sup> et al, 1952) おうむ病ウイルス(Heinmets & Golub,<sup>35)</sup> 1948) 牛痘ウイルス(Briody and Stannard, 1951;<sup>16)</sup> Crawford & Sanders, 1952) 及びマウス肺炎ウイルス(Ginsberg & Horsfall, 1951)<sup>30)</sup> 等について確認されている。

ウイルスは感染直後に一時消失する。そして一定の潜伏期を経て新しいウイルスの産生を見る。この潜伏期中にウイルス特有の物質の合成及び増殖が進行しているのであつて、新しく産生した感染力あるウイルスの出現前に、感染力以外のウイルスの他の生物学的属性の存在及びその増加を認めうることがある。この感染力以外のウイルスの属性はウイルスの發育成熟と相関性を有し、之に属するものとして、毒性、ウイルス性血球凝集素(HA)、ウイルス性抗原(VA)及びウイルスの“階段的發育”である。

#### 毒性

鼠腺淋巴肉芽腫・髄膜肺炎ウイルス群のウイルスの“体内毒素”はウイルス粒子より分離できる(Rake & Jones, 1944)<sup>37)</sup>が、ウイルス成熟の際それが独立に産生されるという証拠はない。インフルエンザウイルスの毒性は不可避免的にその感染力と平行していて、明確な毒性因子をウイルス粒子乃至感染組織から分離するに至っていない(Henle & Henle, 1946)<sup>36, 37)</sup>。ニューカッスル病ウイルスについても同断である(Ginsberg, 1951<sup>30)</sup>; Davenport, 1952)<sup>17)</sup>。

HA, VA等についてはインフルエンザウイルスを例にとつてウイルスの階段的發育を考察しつゝふれてみたい。このウイルスは漿尿膜において階段的に發育してゆくという概念は、大量のウイルスを漿尿膜腔内に接種した場合、可溶性補体結合抗原(CFA)の上昇(Hoyle, 1948, 1950, 1952)<sup>41, 43)</sup>、VA及びHAの上昇(Henle等, 1949)<sup>38, 39)</sup>が感染価の上昇に先行するという実験にその基礎をおいている。しかし実験の方法、CF A, VA, HA等のウイルス發育との相関性に対する解釈には異論がある。感染力のないHAをインフルエンザウイルスの成熟途上の發育型と考えることはできない。新しく産生されたウイルスが感染力を発揮する前にHAの段階を通過することを実証し得ていないからである。

しかしインフルエンザウイルスにおいても、細菌性ウイルスにおけると同様に、ウイルスの所謂發育段階にあるものと一般にみなされている形態が電子顕微鏡的に見出されている。それはこのウイルスの通常の形

態、球状形と異なる“ヒラメント”形——細胞表面より突出している——である (Mosley & Wyckoff, 1946<sup>83)</sup>; Heinmets, 1948<sup>33, 34)</sup>; その他)。ヒラメント形は、その直径は球状形と同一で、細胞質から突出している。成熟につれて分節して球状ウイルスとなつてゆく。(Hoyle, 1950<sup>12)</sup>) ヒラメント形形成以前のウイルス増殖の場合は、細胞質内であるがその後になつて細胞表面にヒラメントの突起が出現する。

ここで Von Magnus (1951)<sup>102)</sup> が異常の実験条件下において発見したインフルエンザウイルスの“不完全形”に附言しておく。不完全形の沈降恒数は成熟を完了した感染力ある完全ウイルス粒子のそれが 700 S であるのに対して 400 S である。Schlesinger & Werner (1952)<sup>84)</sup> も同様の不完全形を見出しているが、その電子像によると、不完全粒子の直径は完全ウイルス粒子より遥かに大きく、且つ扁平でドーナツ形を呈している。Von Magnus が得た不完全形も亦全く同一の形態を示し完全ウイルス粒子の形態との差は実に顕著である。しかしこゝに注意すべきは、通常の条件のもとでこのようなウイルスの発育形が産生されるや否やはまだ明らかにされていないことである。

牛痘ウイルスが感染細胞内で迎える運命は、先づウイルス発育の最初の徴を示す場所にマトリックスなる概念を導入し、この中でウイルスはマトリックス構成物質よりつくられてくると推断する者 (Gaylord Melnick 等, 1953)<sup>28)</sup>。マトリックスを微細顆粒性物質の集積とし、こゝにウイルス細胞質の新生を推定しその中に密度の大きい物質が現れていくつかに分かれてヌクレオチッドが概成されるとする者 (Morgan 等, 1954)<sup>81, 82)</sup> あるいは成熟ウイルスの数分の一の大きさのサブ・ウイルスのアグレゲーションによつてウイルスは構成されるとする者等ウイルス出現の端緒については憶測の域を脱していない。しかしその後の発育は階段的であることが今日電子顕微鏡的に追跡されている。Morgan 等の実験によれば、電顕的可視の最初の形態は中心体顆粒であり、ついで中心体を内包する単層の膜である。次に中心体は顆粒性外観を失ひ密度を減少し大きさを増して中央に位置しついで二重膜の形成をみるに至る。之が所謂成熟ウイルス粒子であり、細胞表面近くに位置しついで細胞外に遊離してゆく。Gaylord, Melnick (1953) 等は最初に認められる形態学的実体は“膜”であり、ついで膜の内に中心体が出現してくるとみている。細菌性ウイルスの場合と同一視した見

方である。いづれにしても之等の形態をウイルス感染組織の超薄切片内に認めうことは事実であり、牛痘ウイルスの階段的発育を如実に物語る所見である。鶏痘ウイルス (Morgan 等, 1954)<sup>82)</sup>、髄膜肺炎ウイルス (Gaylord, 1954)<sup>29)</sup>、エクトロメリアウイルス (土肥, 1955)<sup>21)</sup> も同様の所見を与える。

単疱疹ウイルス (Morgan, et al. 1953, 1954)<sup>83)</sup> 疱疹 B ウイルス (Reissig and Melnick, 1955) 等もその発育場所が核内である点を除けば全く牛痘ウイルスと同一の階段的発育を遂げる。

## 〔VI〕 溶原系におけるプロウイルスの運命

溶原性細菌における既述のウイルス前駆体即ちプロウイルスの実在は直接的に証明されているものでない。換言すれば、プロウイルスは明確な実体として示されたものではなくて、その実在は次のような実験事実から推断せざるを得なかつたものであり、その推断はその後の関連した多くの事実と少しも矛盾するところがない。推断の基礎を与えた事実は、外からのウイルス感染なくして、単個菌の 19 代培養後にリシスと感染力あるウイルスの放出とが認められたこと (Lwoff & gutmann, 1950)<sup>74)</sup>、之は自然にウイルスの産生を見た例である。之とは別に種々の方法によつて溶原性細菌からウイルスの放出を誘発することができる。化学的誘発剤としては thio-walate, thioglycollate, hydroxyquinoline (Lwoff, 1952) nitrogen mustard (Jacob, 1952) 物理的には、紫外線、X線等が奏効する (Lwoff, 1950)。誘発実験は巨大菌、大腸菌 K<sub>12</sub> (Weigle, 1951; 東, 1955)、線菌 (Jacob, 1950)、チフテリア菌 (Thibaut, 1952) 及びショットミューラー氏菌 (Liegeois-Muller, 1952)<sup>39)</sup> 等の多くの溶原株について成功している。

さて溶原性細菌におけるプロウイルスの成熟であるが、感染系において潜伏期の初期に感染力をもつたウイルスを検出できないのと同様に、溶原性細菌を人工的に破壊しても感染力をもつたウイルスをとりだすことはできない。人工的早期溶菌法によつて、感染力あるウイルスの放出に成功するのは、潜伏期の最後の 3 分の 1 に達してからである。一方、経時的に各潜伏期の細菌の切片をつくつて電顕的に鏡検すると既述の感染系の場合に酷似した像が得られる (東, 1955) 之等のことはプロウイルスは溶原性細菌体内においては感染力ある形では存在しない、しかも成熟課程をもたね



ばならないような状態で存在することを物語る。

プロウイルスは宿主菌体内においては他の菌体成分と運命を共にし、宿主の生理を狂わさない。溶原系において稀に新しい特殊の状況が起きるかまたは特殊条件下におくと、プロウイルスの成熟が促がされる、そしてウイルスの成熟が完了するとリシスがおこつて成熟感染ウイルスを放出する。即ちプロウイルスは感染力をもつたウイルスを作る潜勢力が溶原菌において永続している相であり、プロウイルスはあるいは自然に、あるいは物理的作用によつて、あるいは化学的作用による誘発によつて感染力あるウイルスへと成熟してゆくウイルスの非ウイルス相である。

もしプロウイルスが宿主菌体内（核内）に1個だけ存在するとすれば——少くとも永続性の溶原菌の場合にはそうらしい（Luria, 1953）——自然溶菌の場合でも誘発溶菌の場合でもウイルス成熟前の過程を必要とする。即ちプロウイルスから増殖型ウイルスへの転換及びその増殖が行われねばならない。従つて宿主と細菌性ウイルスとの関係は、溶原系においても感染系においても共通の一連の過程即ち増殖型ウイルスの増殖とその成熟課程とをもつてると結論してさしつかえない。

従つてテンペレート・ウイルス（宿主菌との間に溶原関係をつくるウイルスのこと）は溶原菌において三つの異なる状態を経験する。第一はプロウイルスの状態、この状態におけるウイルスは非感染単位でありそのレプリケーションは宿主菌の分裂と平衡を保っている。この平衡関係が乱れると、プロウイルスは増殖型のウイルスに転換する。この第二の状態においてウイルスは宿主体内において非感染形で増殖する。第二の状態が本質的にアンバランスになると、第三の状態即ち唯一の感染力をもつた状態である成熟ウイルスとなる。

テンペレート・ウイルスを適当に感染させると、人工的に溶原菌をつくることができる。この事実プロウイルスを細胞の正常成分であると考えする必要がなくなる。しかし、プロウイルスと宿主菌の増殖機構との間に密接な関連を考えなければならないということは、その関連性の程度は、物質代謝の水準をこえて、細胞の遺伝的構造にまで及ぶことを示唆する。ひとたびプロウイルスが細胞の中につくられると、その細胞の成分のように振舞う。

テンペレート・ウイルスに関する観察、及びその溶原性宿主に関する観察——例えば大腸菌ウイルスと

コリシン（calicine）との関係（French, et al. 1950; Jacob, et al, 1951）における如き——は、ウイルスは宿主細胞内に侵入し、その中で増殖し、再び感染力あるウイルスとなつて遊離する、というようなウイルスの像は現実とかけはなれたものとして映ずる。ウイルスはますます宿主細胞の一部となつてきた。感染力ある自由ウイルスはウイルスの生活史のうちの偶発的附随的な一面にすぎなくなつてしまふ。このような見方によつて、宿主とウイルスとの関係の本質、更に宿主の遺伝的構造をも更に深く洞察しうるに至るであろうことは全く疑う余地もない。更に Jacob & Wollman (1953)<sup>69)</sup>によると、彼の研究は溶原菌の研究において、宿主菌の遺伝的単位を病原性ある形に変化せしめることができる。そしてその発育によつて宿主の死と感染力あるウイルス粒子を放出せしめうる可能性があるところまでできているらしい。

#### 〔VII〕 腫瘍とウイルス（その1）

##### 腫瘍の原因がウイルスであることの確定されている場合

感染系における細菌性ウイルス感染細胞が破壊される現象は、決して一般的現象ではなく、却つて細胞はウイルス感染後も異常に増殖をつづけることさえある。ここで腫瘍が吾々の視野に入ってくる。

癌の原因はウイルスであるかもしれないという概念は癌の原因に関する最も古い学説のひとつであるが、このことを始めて云つたのは Borrel (1903)<sup>13)</sup> である。その論拠は主として癌と一連の上皮細胞のウイルス病（痘瘡のような伝染性上皮症）との性状比較にすぎなかつた。いうまでもなく腫瘍のウイルス病原説の確証には、腫瘍から得た細胞を含まない抽出濾液を、正常宿主に接種して腫瘍を形成することに成功しなければならぬ、この証明を始めてなした<sup>80)</sup>のはロックフェラー研究所の Rous (1911) である。彼が成功したのは鶏の肉腫であるが、この肉腫の持続的な直接原因となる因子は今日事実ウイルス（その大きさは 70 m $\mu$ ）と確認されている。殆んど同時にウイルスを病因とする藤浪の肉腫が発見された。爾来今日まで類似の家畜肉腫は数百種に及んでいる。このウイルスについては既に多くの記載があるのでこゝには之以上ふれない。鶏のウイルス性腫瘍が発見されてから昆虫、両棲類、哺乳類、植物にもウイルス性腫瘍の存在が漸次明らかにされてきた。哺乳類では人、兎、マウスの腫瘍からウイルスが分離された。人の疣（皮膚）と喉頭の乳頭腫（

と陰部乳頭腫 (Condyloma acuminatum) はウイルスによる腫瘍である (Findlay, 1930)<sup>23)</sup>。陰部の疣はときに癌に変化するが、そのときウイルスがどのような役をしているかわかつていない (Rous, 1943)<sup>90)</sup>。

**Shope のウイルス：**さて腫瘍とウイルスとの関係であるが、その関係を論ずるのに古くから興味を引きつけている好個の材料は周知の兎の乳頭腫である。Shope (1933)<sup>97)</sup> は米国のアイオワ州及カンザス州にみられる野兎 (Sylvilagus) に自然に発生している上皮性の良性乳頭腫はウイルス (Shope のウイルス) を真の原因とすることを明らかにした。このウイルス (大きさ  $44m\mu$ ) が今日でも研究対象として興味をそそっているのは次のような独特の性質による。第一の不思議な性質は、このウイルスを家兎 (Oryzylagus) に接種すると野兎と同様の腫瘍をつくるが、それから感染性ウイルスは殆んどあるいは全く分離できない。野兎の良性乳頭腫からのウイルス分離は容易であるのと強いコントラストをなしている。次に家兎における良性上皮性乳頭腫は4カ月乃至16ヶ月あるいはより長く良性にとどまるが、やがて癌へ発展してゆく。その癌の家兎移植を継代し、癌にウイルスが存するや否やをみたところ、もはや感染力をもつたウイルスを見出すことはできない。一方、良性乳頭腫の場合通常家兎よりも自然の宿主である野兎においてウイルス分離が容易なことにかんがみ、野兎において良性乳頭腫から癌化した材料 (26匹の野兎から100有余の癌材料) についてウイルス分離を試みたが完敗に終わった (Syvertson, J. 1950)<sup>48)</sup>。之が第2の不思議な性質である。

家兎の良性乳頭腫にはウイルスは存在しないのだろうか、まか良性乳頭腫より癌への移行の責を負うものはウイルスではないと断じて誤りないだろうか。Shope のウイルスは癌の持続的な直接原因となる発癌因子にあらずして所謂癌発生因子——正常細胞を癌性に変化させるが、癌の連続性には何等本質的役をしめない——にすぎないとして誤りないだろうか。これらの深刻な重要な問題に対するウイルス学の解答、解釈はこうである。

乳頭腫またはそれから発展した癌を有する家兎の血液は野兎の乳頭腫から分離したウイルスを中和し、又補体結合抗体を含んでいる (Shope, 1950)<sup>99)</sup>。家兎の乳頭腫はウイルスに関係ある抗原を含んでいて、抗ウイルス抗体を産生する能力を有する。このような血清学

的特異性を有するウイルスの“遺物”は、乳頭腫から生じた癌を、ウイルスに対して高度免疫した動物に累代移植しても除去できない (Kidd, 1942)<sup>65)</sup>。移植された腫瘍に偶然にまたは実験的に汚染しているかもしれない異物としてのウイルスはこのような方法によつて除去されてしまう筈である。高単位の抗ウイルス抗体は、ウイルスによる感染を阻止するのみならず、移植された乳頭腫細胞の“つく”ことをも阻止するけれども移植された癌細胞の発育は防げない。

之等の現象は、Shope の表現に従えばウイルスは家兎腫瘍中に“マスク”されている。即ち非感染型として存在する (このマスキングはウイルスが阻止物質と結びつくためではない)、従つて直接的にはウイルスを見出し得ない。ウイルスは“マスク”されているけれども家兎の腫瘍細胞の恒久的成分であり、そしておそらく之等の細胞の腫瘍性決定に直接関与している成分であることを物語るように思われる。

Shope のウイルスと之がその宿主につくる腫瘍に関するこのような知見を、既述の溶原系におけるプロウイルスに関する知見と比較考察してみよう。

(1) マスクされた Shope のウイルスは溶原菌中のプロウイルスに似て感染力をもつた形では存在していない (又大抵のウイルスの感染初期にウイルス検出不能——既述——であることを参照されたい)。

(2) マスクされた Shope のウイルスは血清学的に検出できるが、溶原菌中のプロウイルスを血清学的に証明する方法はまだない。両者の抗原構造が異なるためなのかどうか分らない。

(3) マスクされた Shope のウイルスが時に感染力をもつた形へ成熟してくることがあるが多くの感染力のある粒子に成熟しない。それは溶原菌のプロウイルスが稀にしか成熟しないのと似ている。但し感染力ある Shope のウイルスの検出法はあまり鋭敏でなく、1感染単位は実にウイルス粒子、数百万個に該当する。反之、成熟細菌性ウイルスは、至適指示菌株さえ見出されれば、ウイルス粒子1個でも検出できる。

(4) 家兎の乳頭腫にX線を照射すると感染力をもつたウイルスの量は照射後速かに<sup>27)</sup>しかも強く増加する (Friedemald & Anderson, 1943) 同じ線に沿つた研究として、動物腫瘍において感染力あるウイルスを出現せしめ得た例、ウイルス抗原を出現せしめ得た例がかなりある。前者の例としては、McIntosh,<sup>78)</sup> Mc-<sup>79)</sup>Itosh & Selbie, 1939; Oberling & Guerin,<sup>35)</sup> 1950;

Duran-Reynals, 1952;<sup>23)</sup> 後者の例として Andrewes,<sup>3)</sup> 1936; Foulds & Dwochowski, 1939<sup>24)</sup> 等をあげることができる。之等の中にはかなり古い研究があるが、今日から考えるとその方法は有効な溶原菌誘発の一方法であり、その現象はX線を照射された溶原菌が誘発されてウイルスが成熟してくる過程に一致している。

(5) さきに家兎の乳頭腫よりできた癌にウイルスを認め得ないがウイルス抗原の存在は証明できると述べた。しかしその癌のひとつ、V×2は22代移殖まではそうであつたが、46代移殖前のどこかでその抗原性をも失つた(Rous, et al., 1952).<sup>91)</sup> ウイルスの存在に対する証拠は完全になくなってしまつたこの場合ウイルスは完全に“消失”したのであるうか、それとも成熟ウイルスとは血清学的反応をおこさない真のプロウイルスになつてしまつたのであるうか。癌のウイルス説に抵抗する場合は、ウイルスは単に癌化する役を果たしたにすぎず、癌の持続的原因にあらずと片づける。このような見方を否定はできない。しかし、このような見方と同程度に、あるいはもつと可能性を以つて次のように云いうる。即ち、ウイルスは細胞との平衡関係なる新状態に達し、そして依然として癌の發育を刺激している。しかし検出可能な抗体産生量に至るまで抗原を過剰に産生遊離できなくなつてしまつた。

(6) もうひとつの重要な比較は、之までと全く立論の場をかえて、マスクされた Shope のウイルスは、細菌性ウイルスと同じように、細菌性ウイルスにおいて近時注目されてきた非遺伝性変異をうけるのではないかということである。

細菌性ウイルスにおける非遺伝性変異とは、よく分つた原因によつて生ずる変異であつて“遺伝子型”変異とは明確に相違する“表現型”変異である。之に属するものとしていくつかの型が知られている。例えば T2 ウイルスとその近縁ウイルス間の表現型混合現象(Novick and Szilard, 1951)<sup>41)</sup> や、大腸菌変異株に増殖した T2 ウイルスと Shigella との関係(Luria and Human, 1952)<sup>72)</sup> 等が知られているが、興味あるのはウイルス増殖能の宿主依存性変異である(Luria and Human, 1952)<sup>72)</sup> たとえば、細菌性ウイルス P<sub>2</sub> は Shigella dysenteriae で増殖するが、大腸菌 B 株では一般に増殖しない。稀に大腸菌 B 株の例外的な細胞内で増殖する。B 株において産生されたウイルスは新しい型のウイルス P<sub>2</sub>B であつて、これは B 株で継代される限りひきつづき規則正しく増殖できる(Bertani and

weigle, 1952).<sup>11)</sup> しかし、この変化は永久的なものではなく P<sub>2</sub>B は Shigella になお完全に病原性を有し、Shigella での1回の増殖サイクルでもとの P<sub>2</sub> 型に復帰し、B 型では殆んど増殖できなくなる。

これらの例においては、突然変異株ウイルスの淘汰は問題にならない。ウイルスの変異した性質は直接かつ厳密にウイルスが増殖した宿主によつて支配される。

このような変化には適応というはつきりした関係はみとめられない。ある新しい宿主はウイルスを変化させて、その宿主内で増殖するようにする、またある宿主はウイルスの増殖を妨げるようにウイルスを変化させる。

これらは、ウイルスの順応性の新しい型をしめしている。細菌性ウイルス以外のウイルスにおいても、このような宿主依存性変異が存在するの、しないのか、これからの問題である。今日一般によく知られている変異ウイルスがそのもとの宿主にかへしても比較的に安定なのは、ウイルスの宿主適応性は、たいていの場合宿主依存性の表現型変化によるよりも遺伝性変化によるものであると考えられている。しかし上述のようなウイルスの順応性の新しい型が認められたことは、今日未だその機序が不明であり解釈を困難にしている種々のウイルスの変化の解釈に対する新しい刺激となるであろう。

ここで話をもとにもどして、Shope のウイルス、マスクされたウイルスをながめてみる。次のような実験はまことに興味深い。家兎の乳頭腫にウイルスが実際存在していることを証明し得た例がある(Friedwald, Kidd, 1944).<sup>26)</sup> この乳頭腫の浸出液を非特異的な刺激で過増殖にした皮膚に注射すると、ときにウイルスを証明しうる。更に2例において(Selbie, Robinson & Shope, 1948, Shope, 1937)<sup>92)</sup> 家兎でこのウイルスを18代と14代継代できた。このウイルスを野兎にもどすと、1代で直ちに野兎型の株となり、もはや家兎には感染できない。既述の P<sub>2</sub> ウイルスの Shigella と大腸菌 B 株とに対する態度に実によく一致している。

Shope のウイルスをはなれて一般論として更に少しく附言すれば、ある宿主またはある組織内では強く増殖しうるウイルスが、他の宿主、組織に強い病原性を発揮するにもかかわらず、そこでは明らかに増殖の弱いことがある。ウイルスの“マスクング”の現象はその極端の場合であるが、病気になつた組織内に感染力

をもつたウイルスの増殖は全く認められない。通常ウイルスの証明は適当な宿主に接種することによるが、このような複雑な状態においては、実際にウイルスの存在する場合と存在するかも知れない場合とがあるが、ウイルスは宿主細胞によりある変化をうけているために供試宿主ではその実在を知りえないのかもしれない。

## 〔VIII〕 腫瘍とウイルス (その2)

### 腫瘍の原因がウイルスであることの不確定な場合

上述の腫瘍ではすべてウイルスを病原体と考えてきしつかえない例である。そこでは同時に宿主細胞とウイルスの性状との極めて緊密な関係にもふれた。

問題は、上述のウイルス性腫瘍は例外的であつて、大多数の哺乳類の腫瘍に対してウイルスは全く無関係なのかどうかである。Borrel 以来癌のウイルス説はだんだん支持されてきている。特にこの数年間のこの方面と密接な関連をもつようになった面のウイルス学の進歩はその支持に拍車をかけているかの観がある。しかしウイルス説は有力に支持されるに拘らず、多くの腫瘍は無細胞浸出液による実験に成功しない(有名なのは30有余年癌研究にたづさわり、癌ウイルス説と4つに組んで研究の生涯を之にかけた英国の Gye, W. E. 及び一門の研究及びそれに対する批判である。詳細は拙著を参照されたし) 所から、ウイルス説の支持者達は「マスク」されたウイルスが多くの癌の原因であろうという仮説を提唱した。有名なインフルエンザ・ウイルスの発見者の一人であるのみならず、ウイルス学の広い領域の開拓者であり、又腫瘍とウイルスとの関係についても卓越した研究 (1934, 1936, 1937, 1952) を報告している英の C. H. Andrewes や Oberling (1952) 等はその代表的学者として知られている。ウイルス学者の中には、それをすぐれた、みのり多い作業仮説とみるものが少なくない。複雑多岐にわたる現代ウイルス学をほぼ体系づけた Luria の如きもその強力な支持者の一人である (1953)。彼はいう、「ウイルス性腫瘍は腫瘍の中でその直接的、発生原因の分つてい唯一のものであることは否定できない。吾々は当然腫瘍の原因に関する統一した学説へ通ずる道を辿るべきである。更に、ウイルス性腫瘍と非ウイルス性腫瘍との間にみられる印象的な組織学的、生物学的類似性は、両者の病因機序にも基本的類似性のあることを示唆する。今日病理学者の考えが基本的な生物学の

問題に向けられてきた」と。

さて、腫瘍ウイルス説の支柱となつてきた「腫瘍中のマスクされたウイルス」をどうして実証するか。先づ試みられる方法は、いうまでもなく、血清学的検索である。之によつて Brown-Pearce 癌 (Kidd, 1946) を始めとしていくつかの陽性成績が報告されている。

しかしそれらの陽性成績に対しては、動物の遺伝系統の面から、あるいは腫瘍細胞そのものにたいする特異抗体を問題にしていけない等の理由で異議があり、いままでのところ、自然発生腫瘍にウイルスを求めることに満足すべき血清学的証明はない。

しかし、血清学的証明に有終の美を求めることができなくても、「マスクされたウイルスの存在」、潜在ウイルス説を否定しきすることはむづかしい。何故なら、もつともよく研究されているウイルス潜在の例、溶原菌におけるプロウイルスは血清学的に証明されたものではない。この場合成熟ウイルスの抗原の多くは成熟化の過程で産生されるもので、プロウイルスにはないと考えられる (Hershey, 1952)。

血清学的証明にひつかゝる抗原を有せず、その成熟が全く見られず、あるいは感染力の全くないウイルスを産生するようなプロウイルスで腫瘍がつくられるという可能性をどうして否定しきうるか。既述の家兎 VX2 癌、それはもはやウイルスに関係ある抗原をもっていないが、この場合次のような退化性進化の過程をへている。即ち感染力ある完全ウイルス(野兎の乳頭腫ウイルス)→マスクされたウイルス(家兎の乳頭腫の抗原)→完全なプロウイルス家兎の癌。さて、このような成熟しない完全なプロウイルスはどのようにしたら良いのか。この場合、このようなプロウイルスと「正常」の細胞成分との間に意義ある区別を見出しうであろうか。之等の疑問に答えようとする問題はウイルスの起源とその自然界における位置に発展してゆく、しかしそれはもはや形而上学的思索の遊戯にふける危険におち入りそうであるからこれ以上ふれない。しかし溶原菌においては、プロウイルスを人工的に誘発して感染力あるウイルス粒子にまで成熟せしめ得る (Lwoff, et al., 1950)、あるいは成熟ウイルスの前段階、所謂「発育型」の段階にまで成長させうる (東, 1955)。このような実験の可能性は癌の場合にどこまで見込めるか強力に実験を推し、めてみるべきであろう。溶原菌の場合プロウイルスの誘発実験に種々の物理的方法、化学的方法があることは既述の通り

であるが、その実験条件に種々の工夫、苦心があるように、また一方、誘発成熟せしめたプロウイルスの検出に至適な指示菌株を探し出さねばならないように、癌のプロウイルスに対しても類似の種々のなみなみならぬ苦心すべき問題が少なくないといえてであろう。

### 「IX」腫瘍とウイルス(その3)

#### イムペヂン現象

腫瘍ウイルス説の支柱は、腫瘍細胞中のマスクされたウイルスにあること、それをどうして実証するか、という所へ問題はきていること、そして、実証の方法としてとられた過去のその失敗及び今日のウイルス学からみた今後のみとおしについて述べてきた。

こゝで私達の視野に入ってくるのは故鳥潟名誉教授のイムペヂン現象の発見(1917)<sup>10)</sup>である。それによると、細菌体はイムペヂンを含有し、しかもそれは細菌の類脂体側にあらずして細菌の蛋白体側に附帯されていることを立証され、そして非細菌性抗原物質にイムペヂン現象を証明することは絶対に不可能であることを指摘された。ついで青柳教授によつて肉腫組織に、それは鶏肉腫たると人の肉腫たるとを問わず、イムペヂンが含有されていることが実証された(1930年)<sup>8~10)</sup>。その結論をこゝに同教授の原著(日本外科宝函第7巻第1号、17頁 昭和5年)より引用することを許していただきよ。『然らば之等イムペヂンは何物より産出されしものなりや。肉腫組織中にはそれが人間の肉腫にてあれ、家鶏肉腫にてあれ、該組織中にはイムペヂンを産生する微生物の存在するものに非るやを疑うものなり。換言すれば、此等肉腫は微生物感染性のものたらざるべからざることを提唱せんと欲するものなり。』又『余等は未だ肉腫の原因微生物を把握し居らずと雖肉腫組織の呈するイムペヂン現象なる確固たる事実<sup>8)</sup>に立脚して、其の原因が微生物なるべきことを主張するものなり』と。まことに驚歎すべき研究であることは、本稿に述べてきた現代ウイルス学の進歩の史的概観並びに研究の問題点を精読していただくならここに贅言を要すまい。しかも当時人間の腫瘍に関するこの種の研究は未だひとつも報告されていなかった時代であること、またウイルスと腫瘍との関係について多くを教えた Shope の野兎や家兎の乳頭腫の研究に3年先行していること、又たくみに述べられている Andrewes のウイルス説に4年先行してゐることを考ふれば一段とそれらの報告に深い学問的意義を覚える。

今日動物ウイルスや細菌性ウイルスは、生物説、無生物説の論争をへて生物と見なさざるを得なくなつてきた点、インペヂン現象は非微生物性物質には欠如されている点を対照するとき、更にウイルスの化学的組成は核蛋白を主体とする点とイムペヂンは蛋白体側に附帯されている点、等を照合するときまことに興味深いものがある。更に今ひとつ重要な点を指摘できるであろう。それはイムペヂン現象は肉腫においては陽性であるが、癌(乳癌及び胃癌転移組織—日本病理学会誌、20、639-647、1930 及び上掲々載誌)においては陰性なりとの成績は、Shope のウイルスは、家兎の乳頭腫内においてはマスクされたウイルスとしてその存在を知りうるが、それから代をつづけて癌化した組織内にはウイルスはプロウイルスに転化されたものかウイルスの存在に対する証拠は完全になつてしまつた事実と相一致していることである。昭和5年(1930)青柳教授(12月発行の日本外科宝函第7巻16頁)、は次のように述べていられる。『イムペヂン現象立証されれば、たとへ顕微鏡的に又は培養的に実体を認め得ずとも之は微生物に帰すべきものなり』『反之、イムペヂン現象が陰性なりということは必ずしも供試材料が微生物性に非ることを意味せざるなり』現象の理解の深さからきた表現の妙、強い共感を覚える次第である。

最後に若干私事をさしはさむ事を許していただきたい。私は鳥潟先生が停年御退官後時おり、わざわざ微生物学助教授室まで足を運ばれた光栄を忘れる事ができない。『免疫元及び免疫方法』なる御著書を御持参惠呈されたことがあります。その本の中には墨筆で私のために多くの註釈がかきこまれています。『鳥潟死すとも鳥潟の學問は不滅である』との強い学者の御信念に学徒としての興奮をおさえつつ本稿をもちたい。

#### 主要参考文献

- 1) Anderson, T. F., and Doermann, A. H., J. Gen. Physiol., **35**, 657-667, 1952.
- 2) Andrewes, C. H. Lancet (2) **227** : 63-69; 117-123, 1934.
- 3) Andrewes, C. H. J. Path. Bact. **43** : 23-33, 1936.
- 4) Andrewes, C. H., J. Path. Bact. **43**, 23, 1936.
- 5) Andrewes, C. H., Ahlstrom, C. G., Foulds, L., and Gye, W. E. Lancet (2) **233** : 893-895, 1937.
- 6) Andrewes, C. H. Proc. Roy. Soc. (London) B, **139** : 313-326, 1952.
- 7) Andervont, H. B. In : A Symposium on Mammary Tumors in Mice. A. A. A. S., Washington 1945.
- 8) 青柳安誠, 日本外科宝函, **7**, 1-21, 1930.
- 9) 青柳安誠,



- 日本外科宝鑑, **7**, 1-17(附録), 1930. 10) 青柳安誠, 日本病理学会法, **20**, 639-647, 1930. 11) Bertani, G., and Weigle, J. J. *J. Bact.* **65**: 113-121, 1952. 12) Bittner, J. *J. Science* **84**: 162, 1936. 13) Borrel, A. *Ann. Inst. Pasteur* **17**: 81-84, 1903. 14) Briody, B. A., and Stannard, C., *J. Immunol.*, **67**, 403-11, 1951. 15) Burnet, F. M., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **88**, 119-80, 1950. 16) Crawford, G. N. C., and Sanders, F. K., *Quart. J. Microscop. Sci.*, **93**, 119-32, 1952. 17) Davenport, F. M., *J. Immunol.*, **69**, 461-70, 1952. 18) DeMars, R. I., Lusia, S. E., Fisher, H., and Levinthal, C., *Aun. Inst. pasteur* **84**, 113-128, 1953. 19) Doermann, A. H., *Federation Proc.*, **10**, 591-94, 1951. 20) Doermann, A. H., *J. Gen. Physiol.*, **35**, 645-56, 1952. 21) 土肥清一, *Virus*, **5**, 242, 1955. 22) Duran-Reynals, Aun. N. Y. *A. Cad. Sci.*, **54**, 971, 1952. 23) Findlay, G. M. In: *A System of Bacteriology in Relation to Medicine*, Medical Research Council, Great Britain, **7**: 252-258, 1930. 24) Foulds and Druochowski, *Brit. J. Exp. path.*, **20**, 458, 1939. 25) Friedewald, W. F., and Anderson, R. S. Findings with virus-induced rabbits papillomas and fibromas. *J. Exp. Med.* **78**: 285-303, 1943. 26) Friedewald, W. F., and Kidd, J. G. *J. Exp. Med.* **79**: 591-605, 1944. 27) Fredricq, P. *Bull. acad. roy. med. Belgique* **15**: 491-510, 1950. 28) Gaylard, W. H., and Melnick, J. L., *J. Exp. Med.*, **98**, 157-172, 153. 29) Gaylord, W. H., *J. Exp. Med.*, **100**, 573-580, 1954. 30) Ginsberg, H. S., and Horsfall, F. L., Jr., *J. Exptl. Med.*, **93**, 151-60, 1951. 31) Ginsberg, H. S., *J. Exptl. Med.*, **94**, 191-211, 1951. 32) Girardi, A. J., Allen, E. G. and Sigel, M. M., *J. Exptl. Med.*, **96**, 233-45, 1952. 33) Heinmets, F., *J. Bact.*, **55**, 823-31, 1948. 34) Hinmets, F., *J. Bact.*, **55**, 823-831, 1948. 35) Heinmets, F., and Golub, O. J., *J. Bact.*, **56**, 509-25, 1948. 36) Henle, G., and Henle, W., *J. Exptl. Med.*, **84**, 623-37, 1946. 37) Henle, W., and Henle, G., *J. Exptl. Med.*, **84**, 639-60, 1946. 38) Henle, W., *J. Exptl. Med.*, **90**, 1-11, 1949. 39) Henle, W., and Henle, G., *J. Exptl. Mod.*, **90**, 23-37, 1949. 40) Hershey, A. D., and Chase, M. J. *Gen. Physiol.* **36**: 36-56, 1952. 41) Hoyle, L., *Brit. J. Exptl. Path.*, **29**, 390-99, 1948. 42) Hoyle, L., *J. Hyg.*, **48**, 277-97, 1950. 43) Hoyle, L., *J. Pathol. Bact.*, **64**, 419-23, 1952. 44) 東昇, 最近の生物学, 駒井卓, 木原均編, 培風館, 1949, 第9章ウイルス及びファージ, 187頁-216頁. 45) 東昇, 科学, **19**, 434-439, 1949. 46) 東昇, 日本医師会雑誌, **26**, 144, 412, 544, 1951. 47) 東昇, Bishop, F. W., 科学, **21**, 599-622, 1951. 48) 東昇, ウイルス, 弘文堂刊, 1952, “ウイルスと癌”の章. 49) 東昇, 科学, **22**, 480-484, 1952. 50) 東昇, 電子顕微鏡, **2**, 3, -1952. 51) 東昇, *Virus*, **3**, 12, -15, 1953. 52) 東昇, 医学のあゆみ, **16**, 171-177, 1953. 53) 東昇, 日本医事新報, No. 1484, 3-6, 1953. 54) 東昇, 自然, **3**, 22, -28, 1954. 55) 東昇, 日本臨牀, **12**, 1-8, 1954. 56) 東昇, 徳田正夫, *VIRUS*, **4**, 64-74, 1954. 57) 東昇, 生命現象の化学, 江上不二雄, 芦田譲二編, 朝倉書店, 1955, 第4章, ウイルス増殖の化学, 126頁-165頁. 58) 東昇, 第14回日本医学会総会特別講演集, 253頁, 1955. 59) Isaacs, A., and Edney, M., *Australian J. Exptl. Biol. Med. Sci.*, **28**, 635-45, 1950. 60) Jacob, F., *Compt. rend.*, **231**, 1585-87, 1950. 61) Jacob, F., *Compt. rend.*, **234**, 2238-40, 1952. 62) Jacob, F., and Wollmon, E. L. *Symp. Quaut. Biol.*, **18**, 101-121, 1953. 63) Joklik, W., K., *Brit. J. Exptl. Pathol.* **33**, 359-67, 1952. 64) Kay, D., *Brit. J. Exptl. Path.* **33**, 236-43, 1952. 65) Kidd, J. G. *J. Exp. Med.* **75**: 7-20, 1942. 66) Kidd, J. G. *J. Exp. Med.* **83**: 227-250, 1946. 67) Kozloff, L. M., *J. Biol. Chem.*, **194**, 95, 1952. 68) Levinthal, C., and Fisher, H., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 419-29, 1952. 69) Liegeois-Muller, A., and Frédericq, P., *Compt. rend. SOC. biol.*, **146**, 1630-33, 1952. 70) Liu, O., and Henle, W., *J. Exptl. Med.*, **94**, 269-89, 1951. 71) Luria, S. E., and Latarjet, R., *J. Bact.*, **53**, 149-63, 1947. 72) Luria, S. E., and Human, M. L. *J. Bact.* **64**: 557-569, 1952. 73) Luria, S. F., *General Virology*, p334-335, 1953. 74) Lwoff, A., and Gutmann, A., *Ann. inst. Pasteur*, **78**, 711-39, 1950. 75) Lwoff, A., Siminovitch, and Kjeldgaard, N., *Ann. inst. Pasteur*, **79**, 815-59, 1950. 76) Lwoff, A., and Jacob, F., *Compt. rend.*, **234**, 2308-10, 1952. 77) Lwoff, A., *Compt. rend.*, **234**, 366-68, 1952. 78) McIntosh, B. *J. Exp. path.*, **14**, 422, 1933. 79) McIntosh and Selbie *Brit. J. Exp. Path.*, **20**, 49, 1939. 80) 水口要子, *VIRUS*, **5**, 1955 (印刷中). 81) Morgan, e., Ellison, S. A., Rose, H. M. & Moore, D. H., *J. Exp. Med.*, **100**, 301-310, 1954. 82) Morgan, C., Ellison, S. A., Rose, H. M., & Moore, D. H., *J. Exp. Med.*, **100**, 195-202, 1954. 83) Moslely, V. M., and Wyckoff, R. W. G., *Nature*, **157**, 263, 1946. 84) Novic, A., and Szilard, L. *Science* **113**: 34-35, 1951. 85) Oberling and Guerin, *Bull. Ass. Freuc, Caucer*, **37**, 5, 1950. 86) Oberling, C. *The Riddle of Cancer*, 2nd Ed., New Haven, Yale University Press 1952. 87) Rake, G., and Jones, H. P., *J. Exptl. Med.*, **79**, 463-85, 1944. 88) Reissig, M.,



and Melnick, J. L., J. Exp. Med., **101**, 341-351, 1955. 89) Rous, P. J. Am. Men. Assoc. **56** : 198, 1911. 90) Rous, P. J. Am. Med. Assoc. **122** : 573-581, 1943. 91) Ross, P., Kidd, J. G., and Smith, W. E. J. Exp. Med. **96** : 159-174, 1952. 92) Selbie, F. R., Robison, R. H. M., and Shope, R. E. Br. J. Cancer **7** : 375-380, 1948. 93) Schäfer, W., and Munk, Z. Naturforsch., **76**, 608-19, 1952. 94) Schlesinger, R. W., and Werner, G. H., Federation Proc., 480-81, 1952. 95) Shope R. E. J. Exp. Med. **58** : 607-624, 1933. 96) Shope, R. E. J. Exp. Med. **62** : 85-99, 1935. 97) Shope, R. E. J. Exp. Med. **65** : 219-231, 1937. 98) Shope, R. E. In : Virus. Diseases, Ithaca, Cornell University Press 1943. 99) Shope, R.

E. In : Uiruses 1950, Pasadena, Cal. Inst Technol. Bookstore 1950. 100) Thibaut, J., and Frédéricq, P., Compt. rend. soc. biol., 146, 1627-30 1952. 101) Torikata, R., Die Impedinerscheinung, Jena, p 779, 1930. 102) Von Magnus, P., Acta path, Microb. Scand, **28**, 250-277, 278-293, 1951. 103) Weigle, J. J., and Delbruck, M., J. Bact., **62**, 301-18, 1951. 104) Williams R. C., and Backus, R. C., J. Am. Chem. Soc. **71**, 4052-4057, 1949. 105) Pollard, E.C., The Physics of Viruses, 1953. 106) Anderson, T. F., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **11**, 1-13, 1946. 107) Delbriick, M. Biol. Rev. **21**, 30-40, 1946. 108) 東昇, International Conference on Electron Microscopy, London, **37**, 1954.

## 阻止し得ざる痙攣発作に対する大脳半球剔除術

### CEREBRAL HEMISPHERECTOMY FOR CONTROL OF INTRACTABLE CONVULSIVE SEIZURES

L. A. FRENCH, M. D. et al.

(J. Neurosurg. XII : 2, 154-164. March 1955.)

Department of Surgery, Divisions of Neurosurgery and Anaesthesiology, and Department of Psychiatry and Neurology, Division of Neurology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota.

大脳半球グリオーム剔除後12年で全身痙攣を頻発する様になつた1症例と、乳児期又は幼児期の比較的早期から片側麻痺があり頻発し且薬剤効果のない痙攣発作を伴つた8症例の計9例に痙攣を阻止する目的で一側(麻痺反対側)の視丘より末梢で大脳半球全剔除術を行い次の様な結果を得た。

(1)痙攣に対する効果, 8例に著効あり, 即ち術後4例痙攣皆無, 3例は術後2~3ヵ月の間に1回発作あり, 1例は術直後5回発作あり現在なし, 他の効果少かつた1例は他の疾患で死ぬまで約1年間に80回発作あり(術前より90%減少)

(2)運動機能の変化, 早いものでは術後1週間以内に遅くとも1月以内に全例術前の状態に復帰した。1例では術前より歩行が巧みになつた。

(3)知覚機能の変化, 精神障害があるのではつきりした検査は出来なかつたが術後は各種知覚は鈍にはなつてゐるがすべての知覚は保たれてゐた。比較的精神障害のない1例では術後数ヵ月で体の左右に知覚の差を認めず, DEEP SENSATION も STEREOGNOSTIC SENSATION も正常であつた。STEREOGNOSTIC SENSATION は反対側の頭頂葉で認識されるという説は全くは正しくないと考えられた。

(4)言語の変化, 左側半身麻痺の6例は右大脳半球剔除後言語の変化なし, 12年前左大脳半球グリオーム剔除後全失語であつた例は左大脳半球剔除後簡単な欲求は言語でなし得, 又言語理解もかなり可能となつた。右側半身麻痺の2例では左側半球剔除後言語の変化なし, この2例では麻痺発現後言語中枢が他側に移動したと考えられる。

(5)知能, 人格の変化, 9例中8例の検査では術後知能の喪失は認められずむしろ大半の患者では稍知能程度は改善された。又術前の粗暴さが消失し穏和協力的となつた例もあり大部分には人格の改善を認めた。

(西村周郎 抄訳)